

# Best Available Copy

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :

2 816 212

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national :

00 14111

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 31/00, A 61 K 9/12, A 61 P. 9/10, 29/00, 7/02

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.11.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 10.05.02 Bulletin 02/19.

(50) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL) Société anonyme — FR.

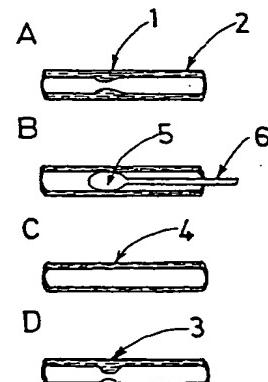
(72) Inventeur(s) : LEMAIRE MARC et LECOURT LAURENT.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCESSES GEORGES CLAUDE.

### (1) UTILISATION DE MONOXYDE DE CARBONE (CO) DANS LE TRAITEMENT DES INFLAMMATIONS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.

(1) L'invention concerne une utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal, notamment un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose ou une aggrégation plaquettaire du système cardiovasculaire. Le CO peut être associé à d'autres produits, en particulier à du NO. L'administration de CO peut se faire à l'aide d'un dispositif adapté, tel un stent.



FR 2 816 212 - A1



5

L'invention porte sur une utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de CO pour fabriquer tout ou partie d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une pathologie inflammatoire et/ou proliférative du système cardio-vasculaire chez l'homme ou l'animal, en particulier une 10 pathologie résultant d'un syndrome d'ischémie / re-perfusion, d'une sténose, d'une re-sténose..., notamment tout ou partie d'un médicament gazeux inhalable.

Il est connu que la thrombose artérielle est la conséquence d'une formation intra-vasculaire, notamment une plaque d'athérome due par 15 exemple à des dépôts de cholestérol sur les parois internes des vaisseaux.

Or, les dépôts artéio-scléreux réduisent le diamètre des artères et diminuent donc la circulation artérielle en aval du thrombus.

Cette réduction de l'oxygénéation tissulaire entraîne une destruction cellulaire responsable d'un infarcissement du tissu musculaire, tel l'infarctus 20 du myocarde, pouvant aller jusqu'à la mort de l'organe infarcis et mettre en jeu le pronostic vital .

Plusieurs agents médicamenteux ont été essayés comme anti-thrombotiques, tels l'aspirine, la prostaglandine E1, les inhibiteurs sélectifs du thromboxane A2, les inhibiteurs sélectifs de la thrombine, les bloqueurs 25 du récepteur GPIIb/IIIa des plaquettes, les activateurs du plasmogène tissulaire, les streptokinases, l'héparine...

Cependant, le traitement le plus répandu reste l'angioplastie qui est une technique interventionnelle mettant habituellement en œuvre un dispositif à un ballonnet gonflable ou, plus récemment, un faisceau laser ou 30 un dispositif de raclement.

En effet, l'angioplastie coronaire est une technique médicale basée sur un "rabotage" interne du vaisseau visant à éliminer mécaniquement les artérioscléreux.

- Le phénomène de resténose est également décrit notamment dans
- 5 les documents suivants : *Genetic risk factors and restenosis after percutaneous coronary interventions*, A. Kastrati et al., Deutsches Herzzentrum Muenchen, 25 février 2000 ; *Endoprothèses coronaires à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde : mise au point*, P Le Corvoisir et al, STV n°3, vol. 11, mars 1999 ; *Stents coronariens : expérience clinique et rapport coûts-efficacité*, H.Z. Noorani, fév. 1997 ; *Les maladies cardio-vasculaires*, Fondation pour la Recherche Médicale, J.B. Michel et al, Mars 10 1997.

15 Les figures 1 et 2 ci-annexées schématisent le processus (étapes A à D successives sur Fig. 1) de traitement par angioplastie d'une artère 2 ayant une lésion de type sténose 1 au moyen d'un cathéter 6 intra-artériel.

Lors de l'intervention, l'extrémité aval du cathéter 6 intra-artériel munie d'un ballonnet 5 est introduite dans l'artère 2 et le ballonnet 5 est gonflé à haute pression, plaquant ainsi les dépôts ou sténose 1 obstruant la lumière du vaisseau 2 contre la paroi artérielle.

20 Si cette méthode permet de restaurer le plus souvent la circulation artérielle grâce à une "réparation" 4 de l'artère lésée qu'elle permet d'obtenir, elle provoque aussi inévitablement des dégâts dans la paroi artérielle causée par le ballon 5 pouvant conduire à une resténose 3, dans 30 à 50 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention.

25 En effet, l'angioplastie crée des dégâts au niveau de la paroi artérielle, telles des lacerations ou fissures causées par le ballon 5, qui peuvent être responsables d'une prolifération des cellules musculaires lisses résultant d'une hyperplasie de la couche interne de la paroi vasculaire ou intima ou resténose 3.

30 Cette prolifération pourrait être due à des facteurs de croissance

relargués par les plaquettes lors de leur adhésion sur le site de la lésion de la paroi.

Or, une complication majeure pouvant en résulter est une rupture de la paroi de l'artère coronaire, qui nécessite alors la réalisation en urgence 5 d'un pontage coronarien.

Un autre mécanisme à l'origine de la resténose mettrait en jeu un remodelage de la média du vaisseau induisant une vasoconstriction chronique de l'artère conduisant à la resténose.

Afin de réduire ce taux de resténose, des techniques utilisant la mise 10 à demeure de dispositifs mécaniques tel les "stents" ont été proposés afin de maintenir ouverte l'artère.

Cependant, le phénomène de la resténose reste la complication la plus fréquente de l'angioplastie avec pose de "stent", à savoir environ 20% des patients.

15 Un autre mode de traitement est proposé par le document WO-A-96/25184 qui décrit l'utilisation de monoxyde d'azote (NO) ou d'un donneur de NO en tant que médicament pouvant traiter ou prévenir une thrombose. En effet, il a été montré expérimentalement que la molécule de NO avait une action inhibitrice de la prolifération des cellules de muscle lisse en culture.

20 Par ailleurs, le document WO-A-97/37644 décrit, quant à lui, l'utilisation de monoxyde d'azote (NO) ou de monoxyde de carbone (CO) dans le traitement des hémoglobinopathies.

Plus récemment, le monoxyde de carbone (CO) endogène synthétisé 25 par les cellules du corps a été proposé comme la voie principale d'activité de l'hème oxydase, molécule de base du système inflammatoire chez le mammifère ; le CO endogène ayant vraisemblablement une activité de modulateur de l'hème oxydase.

Néanmoins, à ce jour, il existe toujours le besoin d'un médicament efficace pour lutter contre les phénomènes d'ischémie/reperfusion, de 30 sténose ou de resténose vasculaire, et contre les problèmes qui sont liés à

ces phénomènes, notamment celui de la prolifération cellulaire et l'agrégation plaquettaire.

Partant de là, le problème qui se pose est de proposer une composition thérapeutique réellement efficace pour lutter contre les 5 pathologies inflammatoires et/ou prolifératives du système cardio-vasculaire résultant d'une ischémie/re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose, notamment administrable facilement par voie inhalée.

Dit autrement, le but de la présente invention est alors de résoudre le problème ci-dessus, c'est-à-dire de proposer un produit thérapeutique 10 permettant de traiter efficacement les pathologies inflammatoires et/ou prolifératives du système cardiovasculaire, en particulier une pathologie inflammatoire résultant d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose, lequel produit thérapeutique soit aussi facile à produire au plan industriel.

15 L'invention concerne alors l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

Selon un autre aspect, l'invention concerne aussi l'utilisation de 20 monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose ou une resténose du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

25 Selon encore un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

30 Dans le cadre de l'invention, par "agent donneur de monoxyde de

carbone (CO)", on entend une ou plusieurs molécules, ou un ou plusieurs produits ou substances capables de fixer et/ou de transporter une ou plusieurs molécules de CO et subséquemment de libérer et/ou relâcher la ou lesdites molécules de CO, en particulier après son administration à l'homme 5 ou à l'animal, par exemple au niveau ou dans l'organe cible à traiter. Il va de soi que le CO endogène, c'est-à-dire le CO synthétisé directement par le corps de l'homme ou de l'animal, est exclus de la présente invention.

Par ailleurs, le terme "fabriquer" est considéré dans son sens le plus générique et est considéré comme totalement équivalent de termes 10 analogues tel que "préparer".

Selon le cas, l'utilisation de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- laquelle l'inflammation ou l'agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire résulte d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une 15 re-sténose.
- le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire.
- 20 - le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse ou d'aérosol.
- le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et 25 leurs mélanges, préférentiellement le monoxyde d'azote (NO).
- le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes et leurs mélanges.
- le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti- 30 inflammatoires stéroïdiens non-stéroïdiens (AINS).

- le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, les arylcarboxyliques, les dérivés oxicam, les salicylés et leurs mélanges.
  - le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au moins un produit actif à action anti-thrombotique, tel PGE1, les inhibiteurs du TXA2, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, tel le REOPRO inj., les anti-agrégants plaquettaires, tel que aspirine, ticlopidinè...
- 5 - le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.
- le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.
  - le médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de 10 monoxyde de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.
  - le médicament contient une quantité de monoxyde de carbone (CO) inférieure à 500 ppm.
- En résumé, la présente invention est basée sur la mise en évidence 20 par les inventeurs que le monoxyde de carbone (CO), habituellement présenté comme un gaz toxique, peut être utilisé à des fins thérapeutiques et, plus précisément, que le CO peut avoir une activité thérapeutique de par ses propriétés anti-proliférative et anti-agrégante plaquettaire.
- De là, le monoxyde de carbone (CO) est susceptible d'être utilisé pour 25 combattre des troubles ou pathologies variées chez l'homme, en particulier toute pathologie inflammatoire et/ou proliférative résultant d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose.
- Bien que le mode d'action du CO ne soit pas totalement connu à ce jour, il est vraisemblable que celui-ci ne soit pas forcément lié à la voie 30 CGMP-cyclique comme démontré avec le NO.

L'activité du CO est plus probablement lié à une autre voie faisant intervenir une protéine-kinase mitogène activé (MAP).

Cette activité anti-inflammatoire par une autre voie que la CGMP-cyclique conforte l'association des deux molécules gazeuses NO et CO.

- 5   est logique de penser que l'action anti-inflammatoire et anti-proliférative du mélange NO/CO soit plus importante que celle des deux molécules prise isolément ; en d'autres termes, que ces deux molécules agissent en synergie.

- On peut donc dire que l'utilisation de CO, éventuellement couplé à du  
10 NO, ouvre donc de nouvelles possibilités thérapeutiques dans le domaine de l'inflammation et de la prolifération cellulaire des parois vasculaires .

- L'administration du CO peut se faire par voie inhalée, c'est-à-dire que le CO est administré au patient via son tractus respiratoires au moyen d'un dispositif de fourniture de CO, tel un ventilateur d'assistance respiratoire  
15 auquel vient se raccorder une source de CO de manière à administrer le CO au patient par l'intermédiaire d'un masque respiratoire, de lunettes respiratoires ou d'une canule.

- L'administration du CO gazeux peut se faire soit de façon continu, soit de façon pulsée, c'est-à-dire pendant toute ou partie de chaque phase  
20 inspiratoire du patient. Dans le deuxième cas, la détection du début et/ou de la fin de chaque phase inspiratoire et/ou expiratoire se fait classiquement au moyen d'un dispositif adapté à cet effet.

- Lorsqu'on délivré du CO sous forme gazeuse par voie inhalée à un patient, on prend garde à ce que le gaz respiratoire administré au patient  
25 contienne, outre le CO ou le donneur de CO, de l'oxygène en quantité non-hypoxique, c'est-à-dire une proportion suffisante pour assurer une ventilation correcte du patient, tel de l'air ou un mélange gazeux contenant de l'ordre de 19 à 23 % d'oxygène, le reste étant un ou plusieurs gaz inertes, tel l'azote.

- 30   Dans le cadre de la mise en œuvre d'une méthode de traitement

thérapeutique selon l'invention, l'administration du CO ou du donneur de CO se fait, par exemple, par le biais d'un dispositif de type stent .

Revendications

1. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
2. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose ou une resténose du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
3. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 3, dans laquelle l'inflammation ou l'agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire résulte d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le

monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, de préférence le NO.

5

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse ou d'aérosol.

10

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle le médicament ou la partie dudit médicament contient, en outre, au moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés, et les mélanges de plusieurs de ces gaz.

15

9. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes et leurs mélanges.

20

10. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens non-stéroïdiens (AINS).

25

11. Utilisation selon l'une des revendications 5 ou 10, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, les arylcarboxyliques, les dérivés oxicam, les salicylés et leurs mélanges.

30

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de

préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone 5 entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.

14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, dans laquelle le médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de monoxyde 10 de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.

15. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au 15 moins un produit actif à action anti-thrombotique, au moins un inhibiteur du TXA<sub>2</sub>, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, au moins un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa, au moins un anti-agrégant plaquettaire ou la ticlopidine.

20 16. Monoxyde de carbone (CO) ou donneur de monoxyde de carbone (CO) sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système 25 cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

17. Mélange sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol contenant du monoxyde de carbone (CO) ou un donneur de monoxyde de carbone (CO) associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de 30 d'azote (NO) en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à

traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

5

18. Mélange sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de monoxyde de carbone (CO) associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de d'azote (NO) et au moins un produit actif en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
- 15 19. Mélange selon la revendication 18, dans lequel le produit actif est choisi parmi les composés à action anti-thrombotique, les inhibiteurs du TXA<sub>2</sub>, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, les anti-aggrégants plaquettaires ou la ticlopidine.
- 20 20. Mélange selon la revendication 18, contenant (en volume) de 100 ppb à 500 ppm de NO, moins de 10% de CO<sub>2</sub>, de 20 à 85 % d'hélium, de 18 à 50% d'oxygène et de 10 à 99.999% d'azote.
- 25 21. Mélange gazeux ou sous forme d'aérosol de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de monoxyde de carbone (CO), éventuellement associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de d'azote (NO), et contenant au moins un gaz choisi parmi le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges et éventuellement au moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés ou

fluoro-carbonés, et leurs mélanges.

22. Récipient de fluide sous pression, notamment une bouteille de gaz, contenant un gaz ou un mélange gazeux selon l'une des revendications  
5 16 à 21.

1/1

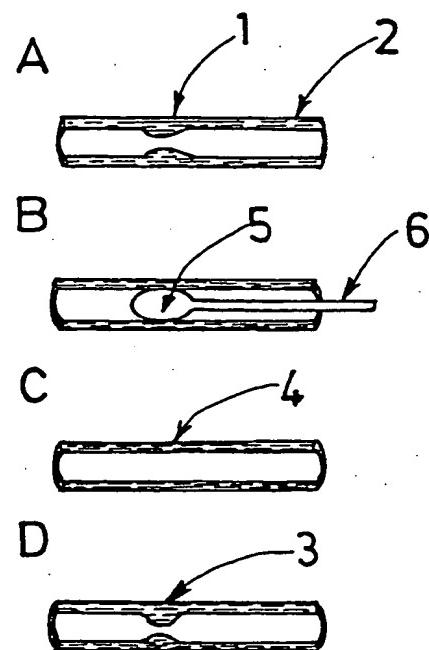


FIG.1

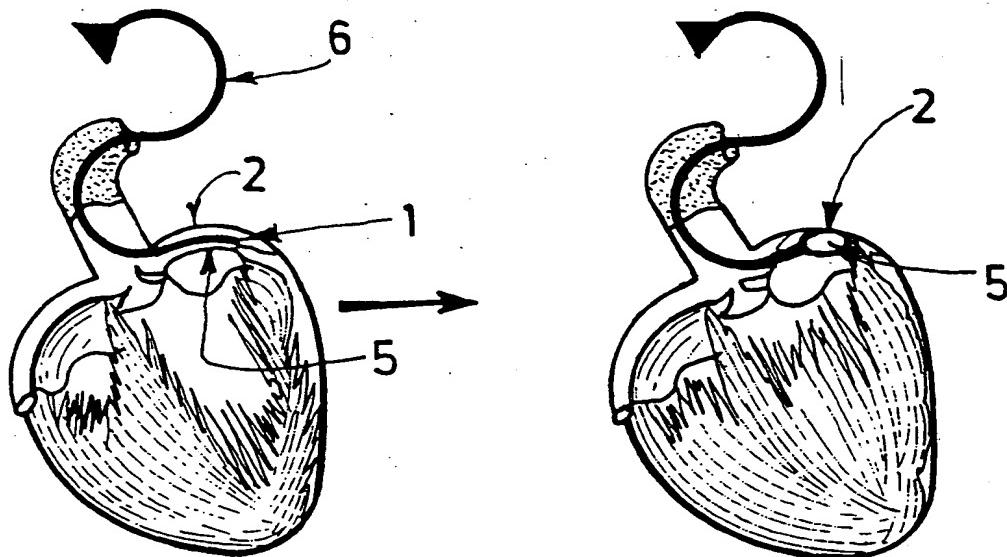


FIG.2



## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 593784  
FR 0014111

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |  | Revendication(s) concernée(s) | Classement attribué à l'invention par l'INPI               |
|---|--|-------------------------------|--|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes  |                               |  |
| D, X  | WO 97 37644 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16 octobre 1997 (1997-10-16)<br><br>* revendications 1,2,12,14 *<br>---   | 1,6,7,<br>10-12,<br>14,15     | A61K31/00<br>A61K9/12<br>A61P9/10<br>A61P29/00<br>A61P7/02 |
| X   | WO 98 13058 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 2 avril 1998 (1998-04-02)<br><br>* revendications 1,11,15-18 *<br>* page 21, ligne 4-10 *<br>----- | 1-3,5-7,<br>12,<br>14-16,20   |  |
|   |  |                               | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)                  |
|   |  |                               | A61K   |
| 1   | Date d'achèvement de la recherche  | Examinateur                   |  |
|   | 25 mai 2001  | Peeters, J                    |  |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS   |  |                               |  |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire   |  |                               |  |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |  |                               |  |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.